

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

И. Н. Шишиморов — ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий курсом клинической аллергологии ФУВ, доцент, кандидат медицинских наук; **А. А. Перминов** — ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии; **И. В. Нефедов** — ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии.

THE ASSESSMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PHARMACOTHERAPY EFFECTIVENESS ON THE BACKGROUND CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN CHILDREN

I. N. Shishimorov — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Head of Course of Clinical Allergology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A. A. Perminov** — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-Graduate; **I. V. Nefyodov** — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-Graduate.

Дата поступления — 28.02.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

Шишиморов И. Н., Перминов А. А., Нефедов И. В. Оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита магния. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 211–214.

Цель: оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния. **Материал и методы.** Проведено 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, в которое было включено 50 детей с неконтролируемой и частично контролируемой атопической бронхиальной астмой и лабораторно подтвержденным дефицитом магния. В группах 1 и 2 была назначена базисная терапия БА в соответствии с рекомендациями GINA (2011). В группе 1 дополнительно проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния препаратом Магне В6 форте. Эффективность фармакотерапии оценивалась в течение 12 недель по достигнутому уровню контроля над БА, частоте обострений, количеству бессимптомных дней. Динамика выраженности аллергического воспаления оценивалась с помощью ежемесячного мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). **Результаты.** Через 12 недель терапии содержание магния в эритроцитах в группе 1 (1,79 (1,68–1,89) ммоль/л) увеличилось на 15,7% и стало статистически значимо ($p < 0,001$) отличаться от группы 2 (1,63 (1,57–1,68) ммоль/л). К моменту окончания исследования количество случаев контролируемой астмы в группе 1 было достоверно ($p = 0,038$) большим (20/25), чем в группе 2 (12/25), а содержание FeNO (19 (13–24) ppb) достоверно ($p = 0,013$) меньше, чем в группе сравнения (25 (21–30) ppb). **Заключение.** Эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей повышается на фоне коррекции дефицита магния.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, дефицит магния, контроль астмы.

Shishimorov IN, Perminov AA, Nefedov IV. The assessment of bronchial asthma pharmacotherapy effectiveness on the background correction of magnesium deficiency in children. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10(1): 211–214.

Aim: to evaluate the efficacy of pharmacotherapy of bronchial asthma in children with concomitant correction of magnesium deficiency. **Material and Methods.** A 12-week, prospective, randomized, open, comparative, parallel-group, which was included in the 50 children with uncontrolled and partially controlled atopic asthma and laboratory-confirmed magnesium deficiency. For the groups 1 and 2 it was assigned basic therapy of asthma in accordance with the recommendations of GINA (2011). In the group 1 it had been additionally performed concomitant correction of magnesium deficiency of Magnesium B6 Forte. There had been evaluated the effectiveness of a drug therapy for 12 weeks on the achieved level of asthma control, the frequency of exacerbations, the number of asymptomatic days. Dynamics of the severity of allergic inflammation was assessed by monthly monitoring of levels of nitric oxide in exhaled air (FeNO). **Results.** After 12 weeks of treatment, the magnesium content in erythrocytes in group 1 (1.79 (1.68–1.89) mmol / L) increased by 15.7% and was statistically significant ($p < 0,001$) differed from group 2 (1.63 (1.57–1.68) mmol / L). By the end of the study the number of controlled asthma episodes in group 1 was significantly ($p = 0.038$) larger (20/25) than in group 2 (12/25), and the content of FeNO (19 (13–24) ppb) — significantly less ($p = 0.013$) than in control group (25 (21–30) ppb). **Conclusion.** The efficacy of pharmacotherapy of bronchial asthma in children is increased by the background correction of magnesium deficiency.

Key words: asthma, children, magnesium deficiency control.

Введение. В течение последних десятилетий бронхиальная астма (БА) из редко наблюдаемой в клинической практике болезни стала одной из широко распространенных, представляющих значительную социальную проблему для общества нозологий [1]. Данные исследований показывают, что даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [2]. Это может быть связано с патогенетической гетерогенностью БА, которая диктует необходимость разработки

индивидуальных подходов к терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания [3].

Результаты исследований указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [4–7]. Имеются данные о взаимосвязи дефицита магния и бронхиальной гиперреактивности [8]. Сниженное потребление магния в рационе связано с ухудшением легочной функции и характеризуется снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и гиперреактивностью дыхательных путей, особенно в детском возрасте [9]. При этом лица с низким потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни

Ответственный автор — Шишиморов Иван Николаевич
Тел (сот): +79178409779.
E-mail: drshishimorov@gmail.com

Исходная характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)
Возраст (M±σ), лет	14,04±2,25	14,16±2,27
Пол, мальчики/девочки	17/8	19/6
Рост (M±σ), см	161,2±15,16	160,68±12,42
Вес (M±σ), кг	51,84±12,7	53,24±12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед	2 (2-4)	3 (2-4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед	1 (1-2)	1 (1-2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед	4 (3-5)	4 (4-5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед	3 (2-4)	3 (2-3)
Исходная базисная терапия, n	1 степень: без терапии	4
	2 степень: АЛТР/ндИГКС	1/10
	3 степень: сДИГКС /ндИГКС+ДДБА	1/10
	4 степень: сд/вДИГКС+ДДБА	2/1
Исходный контроль БА	Неконтроль, n	10
	Частичный контроль, n	16

легких [10]. Известно, что частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие, необходимость в госпитализации у пациентов со сниженным содержанием магния значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния.

Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается также результатами исследований, в которых было показано, что фармакологическая коррекция дефицита магния у детей с астмой приводит к снижению частоты использования бронхолитиков и к уменьшению гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином [11, 12]. Внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [13].

Таким образом, дефицит магния может отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы и препятствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием. Своевременное выявление дефицита магния и его фармакологическая коррекция могут привести к повышению эффективности противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

Цель: оценить эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния на фоне его коррекции.

Материал и методы. Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ и Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

После подписания родителями информированного согласия в открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей с 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом «неконтролируемая и частично контролируемая брон-

хиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011). Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1) подтвержденный atopический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (>100 ME/ml), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);

2) уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л;

3) Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствия базисной терапии в течении 4 недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по 2 группам в зависимости от уровня контроля и исходной базисной терапии БА (табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

группа 1 — базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния;

группа 2 — базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну степень в соответствии с рекомендациями GINA. В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации лечение начиналось со второй степени с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в группе 1 назначался Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) в дозе 20 мг/кг/сут (максимальная доза 2000 мг/сут) в 1–3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 12 недель. Результаты

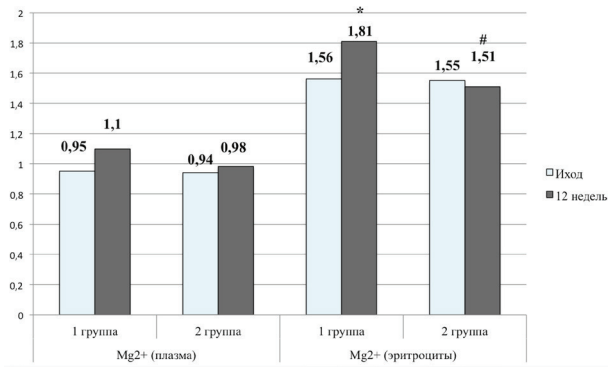


Рис. 1. Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах (ммоль/л). Примечание: * — достоверность по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$); # — достоверность между группами ($p < 0,05$)

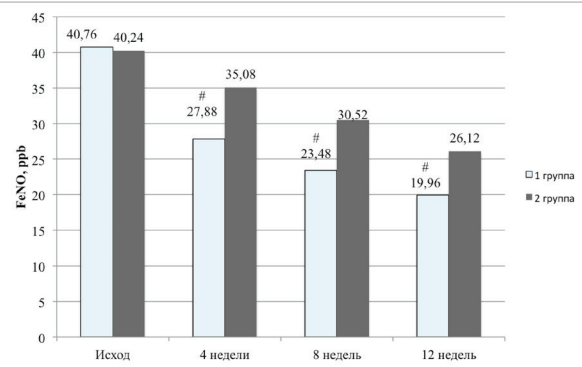


Рис. 2. Динамика оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Примечание: # — достоверность между группами ($p < 0,05$).

анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 3 месяца по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивался ежемесячно с помощью опросника ACQ-5 и еженедельно в соответствии с рекомендациями GINA. Исходно через 1, 2 и 3 месяца после начала терапии для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях проводилось определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) с помощью прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd). Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводилось фотокорометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В. В. с соавт., 1987) исходно и через 3 месяца после начала терапии.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и Biostat. Полученные данные представлены в таблицах виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета;

для межгрупповых сравнений — критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Через 12 недель наблюдения терапия Магне В6 форте в группе 1 привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению на 15,7% уровня эритроцитарного магния по сравнению с исходными показателями, в отличие от группы 2, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Уровень магния в плазме крови через 12 недель не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей (рис. 1).

При этом в группе 1 на фоне коррекции дефицита магния через 12 недель терапии произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества приступов в дневные часы в среднем на 57,6% и в ночное время на 58,6%, потребности в препаратах неотложной помощи на 79,8%, а также увеличение числа бессимптомных дней в 2,1 раза. В группе 2 через 12 недель потребность в сальбутамоле уменьшилась всего на 33,3% ($p < 0,05$), а дневных и в ночных симптомов на 47 и 43,3%. Количество бессимптомных дней в группе 2 увеличилось на 40,2%. При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены в отношении потребности в препаратах неотложной помощи и количества бессимптомных дней (табл. 2).

Общее количество бессимптомных дней за весь 12-недельный период наблюдения в группе 1 (1412/2100) было достоверно ($p < 0,05$) большим, чем в группе 2 (1294/2100).

Таблица 2

Различия симптомов через 12 недель терапии

Показатель	Группа 1 Ме (LQ-UQ)		Группа 2 Ме (LQ-UQ)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
Дневные симптомы, кол-во/нед	3 (2-5)	1 (1-1)	3 (3-4)	2 (1-3)
	P<0,05		P<0,05	
Ночные симптомы, кол-во/нед	1 (1-2)	0 (0-1)	1 (1-2)	1 (0-1)
	P<0,05		P<0,05	
Потребность в БКД, число доз/нед	4 (4-6)	0 (0-2)	4 (4-6)	3 (2-4) #
	P<0,05		P<0,05	
Бессимптомные дни, число дней/нед	3 (1-3)	6 (4-6)	3 (1-3)	4 (3-5) #
	P<0,05		P<0,05	

Примечание: p — достоверность по сравнению с исходными показателями; # — достоверность между группами.

В течение 12 недель в обеих группах отмечалась статистически значимое уменьшение FeNO. Уровень FeNO, исходно сопоставимый между группами, через 4, 8 и 12 недель в группе 1 стал достоверно ($p < 0,05$) ниже (на 20,5, 23 и 23,5% соответственно) данного показателя в группе 2 (рис. 2).

Частота обострений астмы, потребовавшая госпитализации больного в стационар, была в группе 1 меньше (4/25), чем в группе 2 (8/25), хотя данный показатель между группами достоверно не различался. При этом в группе 1 доля пациентов, которые достигли контроля терапии через 12 недель наблюдения, была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем в группе 2 (12/25).

Обсуждение. Таким образом, некорректируемый дефицит магния у детей с БА препятствует достижению полного и длительного контроля над заболеванием и отражается на эффективности базисной терапии БА, а его коррекция нивелирует эти проблемы. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований по эффективности фармакологической коррекции дефицита магния у детей с астмой, которые продемонстрировали снижение частоты использования бронхолитиков и уменьшение гиперреактивности бронхов [11, 12].

Заключение. Коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с БА позволяет добиться контроля у большего количества пациентов за счет более значимого уменьшения клинических симптомов заболевания и снижения выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях, а также способствует снижению частоты обострений и уменьшению потребности в препаратах неотложной помощи. Своевременное выявление дефицита магния и фармакологическая его коррекция повышают эффективность противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

Конфликт интересов не заявляется.

Refereces (Литература)

1. The national program "Bronchial asthma at children: strategy of treatment and prevention". Moscow: Original-maket, 2008; 184 p. (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет, 2008; 184 с.)
2. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 83–8.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
4. Liang RY, Wu W, Huang J, et al. Magnesium Affects the Cytokine Secretion of CD4 (+) T Lymphocytes in Acute Asthma. *J Asthma* 2012; 49 (10): 1012–5.
5. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458 (1): 48–56.
6. Nowacki W, Malpuech-Brugère C, Rock E, et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. *Magnes Res* 2009; 22 (2): 93–6.
7. Bede O, Nagy D, Surányi A, et al. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. *Inflamm Res* 2008; 57 (6): 279–86.
8. Dominguez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, et al. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95 (2): 137–42.
9. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000; 55 (9): 775–779.
10. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52 (2): 166–170.
11. Bede O, Surányi A, Pintér K, et al. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magnes Res* 2003; 16 (4): 262–70.
12. Schenk P, Vonbank K, Schnack B, et al. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (5): 365–71.
13. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2007; 24 (12): 823–30.